

(10) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-59159

(43) 公開日 平成9年(1997) 8月4日

(51) Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 61 K 31/505	ABN		A 61 K 31/505	ABN
	ABU			ABU
A 61 J 3/08			A 61 J 3/08	E
A 61 K 9/14			A 61 K 9/16	R
9/18			47/52	B

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-216329

(22) 出願日 平成7年(1995) 8月24日

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 加藤 晃良

茨城県つくば市松代5-2-27

(72) 発明者 吉岡 幸子

茨城県つくば市大曾根3639

(72) 発明者 山川 一郎

茨城県つくば市松代8-8-17

(72) 発明者 安藤 真信

飯塚県各務原市藤原清住町2-73

(54) 【発明の名称】 吸収改善された薬剤組成物

(57) 【要約】

【目的】 吸収改善された薬剤組成物を提供する

【構成】 2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を、エタノール若しくは水/エタノール混合溶媒により溶解後、溶媒を留去してなる薬剤組成物、及び2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を混押型圧縮型押し出し造粒機により成形してなる薬剤組成物。

(2)

特開平9-59159

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 2-(4-カルボキシビペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を、エタノール若しくは水/エタノール混合溶媒により溶解後、溶媒を留去してなる薬剤組成物。

【請求項2】 2-(4-カルボキシビペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を攪拌圧縮型押し出し造粒機により成形してなる薬剤組成物。

【請求項3】 高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン又はメタアクリル酸・アクリル酸共重合物である請求項1又は2記載の薬剤組成物。

【0001】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、2-(4-カルボキシビペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウムの固体分散体に関するものである。

【0002】

【従来技術】 2-(4-カルボキシビペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウム（以下、本発明に係る化合物と称することがある）は、慢性心不全、肺高血圧症治療薬として開発中の治療薬である。しかし、本発明に係る化合物は、広いpH領域において著しく溶解度が低いため、消化管から十分に吸収されないことや、吸収がばらつくことが懸念される。一方、難溶性薬物の吸収性改善のためには、薬物の微粉末化、溶媒和物の形成、固体表面吸着による表面積の増大、結晶多形、賦形剤との偶合粉砕、固体分散体などの方法が知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 2-(4-カルボキシビペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウムは、汎用される賦形剤との反応性が高く、ナトリウム塩から遊離体に容易に変換するためナトリウム塩の状態より溶解度が低下する。一方、溶解度を増大させ、吸収性を改善するために、微粉末化等により表面積を増大させると遊離体への変換が増大するうえに、溶解度の増大については十分な効果を得ることができなかった。本発明者は、上記問題点を解決するため鋭意検討した結果、以下に示す方法により問題を解決できることを見だし本発明を完成した。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は、2-(4-カ

2

ルボキシビペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を、エタノール若しくは水/エタノール混合溶媒により溶解後、溶媒を留去してなる薬剤組成物である。また、本発明は2-(4-カルボキシビペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウム及び高分子物質を攪拌圧縮型押し出し造粒機により成形してなる薬剤組成物である。

10 【0005】 本発明における高分子物質とは、水に溶解若しくは分散する高分子物質を意味する。水に溶解若しくは分散するとは低pHにおいては不溶性で、高pHにおいて溶解若しくは分散する場合も含み、具体的にはヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン又はメタアクリル酸・アクリル酸共重合物等を意味し、好ましいものとしてヒドロキシプロピルセルロースアセテート、カルボキシメチルエチルセルロースを挙げることができる。

20 【0006】 水/エタノール混合溶媒の混合割合は、特に限定されないが、本発明に係る化合物及び高分子物質がともに溶解する混合割合が好ましく、通常は水1~90%、エタノール99~10%であり、より好ましくは水1~30%、エタノール99~70%である。本発明に係る化合物及び水溶性高分子物質を溶解するには通常は室温で行うが、必要に応じて冷却又は加温してもよい。

30 【0007】 また、本発明における攪拌圧縮型押し出し造粒機とは、本発明に係る化合物及び水溶性高分子物質を造粒機内に設置された羽等により攪拌混合しながら、スクリーン又はノズル等から圧力をかけて押し出して造粒成形を行う機械であり、二軸型エクストルーダー等の機械を用いることができる。本発明における薬剤組成物中において、本発明に係る化合物は固体分散体となっておりと考えられる。固体分散体とは、本発明に係る化合物が媒体である高分子物質中に分散している状態であり、分子状態で分散していることがもっとも望ましく、若しくは非晶質化していることが望ましいが、これら分散状態には限定されず、例えば結晶状態で分散していてもよい。

40 【0008】 本発明に係る化合物である2-(4-カルボキシビペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロキナゾリンナトリウムの製造法は、例えば特許協力条約に基づいて公開された国際出願W093/07124号に開示されている。具体的な製造方法の一例を次に示す。2,4,8-トリクロキナゾリン3.6g、ビペロニルアミン2.4g、トリエチルアミン1.6g及びイソプロピルアルコール50mlの混合物を1.5時間加熱還流した。熱時、沈殿物を濾取して、2、

(3)

特製平口 - 59158

8-ジクロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジ  
ル)アミノキナゾリンを5.2g得た。

【0009】次に、2, 6-ジクロロ-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノキナゾリン1gとイソニコチン酸メチル3.61g、トリエチルアミン2.32g及び2-プロパノール3mlを加え、100分間還流した。クロロホルムで2回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残さをエタノール-水により再結晶し、2-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン1.31gを得た。2-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン1gにエタノール10ml、水3ml及び水酸化ナトリウム820mgを加え、20分間還流した。溶媒を減圧濃縮した後、1N塩酸を加え中和し、析出した結晶を濾取し、2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン 920mgを得た。この化合物に1N水酸化ナトリウム水溶液12ml、水40mlを加え、加熱溶解させた後、五酸化リン存在下減圧乾燥し、2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン ナトリウムを得た。

【0010】本発明における2-(4-カルボキシシベリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウムと水溶性高分子物質の混合割合は、2-(4-カルボキシシベリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウムが1重量部に対し水溶性高分子物質が1重量部以上であり、好ましくは4重量部以上である。本発明における固体分散体の製造方法は、例えば本発明に係る化合物とヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレートとを85%エタノール/水混合溶媒に溶解した後、溶液を蒸発乾固させて得ることができる。得られた固体分散体は粉碎、篩過し、必要に応じて他の物質を混合して顆粒剤、錠剤等の製剤とすることができる。また、例えば本発明に係る化合物とヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレートを混合して、二軸型エクストルーダーにより造粒して本発明に係る固体分散体を得ることができる。得られた固体分散体は粉碎、篩過し、必要に応じて他の物質を混合して顆粒剤、錠剤等の製剤とすることができる。

**{ 0;0 1 1 }**

【作用】本発明による固體分散体により、本発明に係る化合物は分解を受けず、結晶構造が変化して、もとの結晶形が示す溶解度よりも過渡的に高い溶解度となる。この間に本発明に係る化合物が消化管から吸収されより速速に効果を示すことができる。

**[ 0:0 1 2 ]**

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが本発明はこれらに限定されない。

**実施例 1** ヒドロキシプロピルセルロースアセテートフタレート 5g に 2- (4-カルボキシヒペリジノ) -4- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウム 1g を混合し、85%エタノール/水混合溶媒に混合した後、溶媒を蒸発乾固させて本発明に係る組成物を製造した。

**実施例2** ポリビニルピロリドン10gに2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロロキナゾリンナトリウム2gを混合し、エタノールに溶解した後、溶液を蒸発乾燥させ本発明に係る組成物を製造した。

【0013】実施例3 ヒドロキシプロピルセルロース  
アセテートフタレート1000gに2-(4-カルボキ  
シベリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベン  
ジル)アミノ-8-クロロキナゾリンナトリウム200  
gを混合し、エクストルーダーで処理し本発明に係る組  
成物を製造した。この組成物をジェットミルで粉碎して  
篩過し、顆粒剤を製造した。

実施例4 ヒドロキシブピロリメチルセルロース10gに2-(4-カルボキシビリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-8-クロロキナゾリンナトリウム2qを混合し85%エタノール/水混合溶媒で溶解し、溶媒を蒸発乾固させて本発明に係る組成物を製造した。

【0014】実施例5 ヒドロキシプロピルメチルセル  
ロース1000gに2-(4-カルボキシビベリジノ)-  
4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-  
6-クロキナゾリンナトリウム200gを混合しエク  
ストルターで処理し、本発明に係る組成物を製造し、  
さらにハンマーミルで粉碎して篩過し顆粒剤を製造し  
た。

**実施例 8** ポリビニルピロリドン (PVP K-30) 1000 g に 2-(4-カルボキシシベリジノ)-4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリンナトリウム 200 g を混合し、120℃で加熱融解した後、冷却、粉碎して本発明に係る組成物を製造した。

**[0015]**

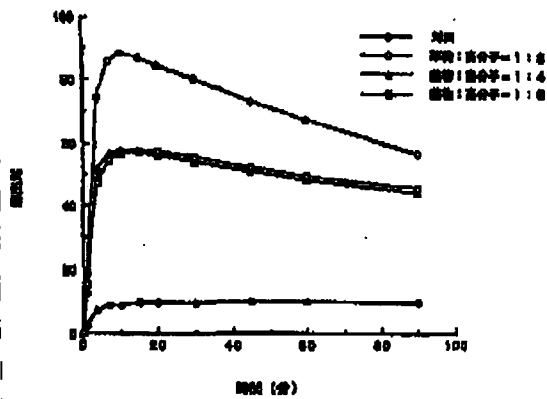
【効果】本発明に係る化合物が1重量部に対し、ヒドロキシプロピルセルロースアセチドブタレート、ヒドロキシビロビルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース又はポリビニルピロリドン5重量部を混合し、エタノール/水混合溶液に溶解後油層を溜去して得られた組成物を用い、37℃の日局2液900mlに対する本発明化合物の溶出をパドル法、100rpmにて測定した結果を図1に示す。対照として、本発明に係る化合物のみを用いた。本発明に係る組成物はいずれも対照より高い溶解度と速い溶解速度を示した。



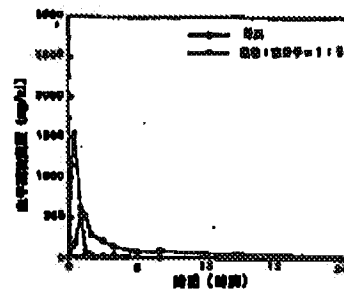
(5)

特開平9-59159

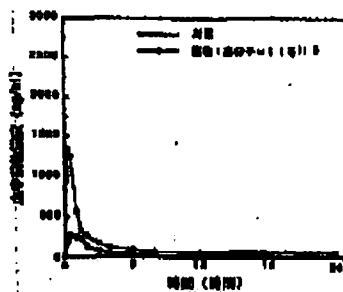
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

A61K 47/32

47/38

C07D 405/14

//C07D 405/14

211:62

239:95

317:48

識別記号

序内整理番号

F1

A61K 47/38

C07D 405/14

A61K 9/14

技術表示箇所

B

211

L

C

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-059159

(43)Date of publication of application : 04.03.1997

---

(21)Application number : 07-216329 (71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 24.08.1995 (72)Inventor : KATOU AKIYOSHI

YOSHIBA TAKAKO

YAMAKAWA ICHIRO

ANDO EISHIN

---

(54) MEDICINAL COMPOSITION IMPROVED IN ABSORPTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicinal composition making absorption from an alimentary canal effective by forming an active ingredient into a solid dispersoid.

SOLUTION: This medicinal composition is obtained by dissolving 2-(4-carboxypiperidino)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)amino-6-chloroquinazoline sodium and a polymer substance (e.g. hydroxypropylcellulose acetate) in a solvent (e.g. water-ethanol) and evaporating and drying the solvent to afford a solid dispersoid. The solid dispersoid can be prepared in granules, tablets, etc., by powdering and sieving the dispersoid and, as necessary, mixing with other substances. The medicinal composition can also be obtained by molding the composition and a polymer using a stirring compression type extruding granulator. The water-soluble polymer is used in an amount of  $\geq 4$  pts.wt. based on 1 pts.wt. of the compound. The medicinal composition exhibits high solubility and quick dissolving rate.